

学校编码: 10384

分类号____密级

学号: 20520081151678

UDC

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

氨基酸羧基的保护基的研究以
及镍催化醇类的 α -烷基化

A new study of protection of the carboxyl group in the amino
acid and α -alkylation of alcohol by nickel(II) complex

朱 建 伟

指导教师姓名: 赵玉芬 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2011 年 8 月

论文答辩日期: 2011 年 8 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2011 年 8 月

**A new study of protection of the carboxyl group in the
amino acid and α -alkylation of alcohol by nickel(II)
complex**

Dissertation Submitted to
Xiamen University

In partial fulfillment of the requirement
for the degree of
Master of Natural Science

By

Jianwei Zhu

(organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: Prof. Yufen Zhao

Department of Chemistry, Xiamen University

August, 2011

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文,是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果,均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1. 保密（ ），在 年解密后适用本授权书。

2. 不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

摘要

氨基酸是构成蛋白质的基本单元，由多个氨基酸连接形成的聚合物多肽，是一类重要的药物，都很有经济价值。随着近几年来，大量的生物活性多肽被发现，这些多官能团化合物对合成方法提出了更高的要求。在多肽合成中，发展一种选择性、绿色工艺的脱除吡啶甲基的方法是很有必要的。

吡啶甲基是多肽合成中一种常见的羧基保护基。这个酯的特点是除了作为羧基的保护基，还能作为“碱性的拉手”使肽能吸附在阳离子交换树脂从而有利于产物的分离和纯化。本论文在以上文献调研的基础上，通过优化条件，得到了 $\text{Mg}/\text{CH}_3\text{OH}$ 作为脱除吡啶甲基的最优方案：使用 6 当量镁屑，采用甲醇做溶剂，即可将吡啶甲基从氨基酸上脱除下来，得到 $\geq 89\%$ 的好产率；并通过测试脱除保护后的氨基酸的旋光值，发现：产物的旋光值与原料差别很小，说明了 $\text{Mg}/\text{CH}_3\text{OH}$ 是良好的脱除吡啶甲基的方法；并在实验过程中使用高效液相色谱来验证本方法，消旋率约为 0.2%。进一步验证了该方法是一种消旋率很低的一种脱保护方法。

高级醇在化妆品和制药工业上是一种基础性的原料，文献报道在适当的催化剂如 Ru 、 Ir 等配合物下对仲醇的 α -烷基化是获得高级醇的很简便的一种方法，但是此类催化剂成本较高，开发一种绿色的，简便的合成方法是必需的。通过文献调研，不断地优化反应条件，探讨出选择使用对空气很稳定的低成本 $\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ 催化合成高级醇具有经济效应。

关键词：氨基酸，羧基，吡啶甲基，高级醇， $\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ ， α -烷基化

Abstract

Amino acids are the basic components of protein. Peptide containing lots of amino acids is an important and valuable drug. As more biological activities were discovered recently, more complicated were in the synthesis of peptide. A selective and green deprotection of the carboxyl group is very important for the synthesis of peptide.

4-Picolyl groups are often common in the protection of the carboxyl group in the synthesis of peptide. In addition to be the protection group, they often have been used as key intermediates to anchor the amino acids to the cation exchange resin for purification and separation. In this paper, through investigation of previous works, we had discovered Mg (6 equiv)/CH₃OH was better at the removal of 4-picolyl groups in amino acid. After removal of 4-picolyl groups in amino acid, we discovered that the experimental values were consistent with the standard values, and the racemization ratio of amino acids was lower than 0.2% by the analysis of High Performance Liquid Chromatography. It verified that Mg/CH₃OH was good at the removal of 4-picolyl groups in amino acid.

Higher alcohol is a kind of raw material in cosmetic and pharmaceutical industry. Although α -Alkylation of secondary alcohol catalyzed by Ru、Ir complex compound is convenient for synthesis of higher alcohol, high cost is unwise for chemical industry. Developing a green, stable for air and low-cost synthesis method in catalytic synthesis of higher alcohols is necessary. Through literature and experiments, we had found that Ni(OAc)₂(H₂O)₄ were more efficient and low-cost for higher alcohol.

Key words: Amino Acid, Carboxyl Group, 4-Picolyl group, Higher Alcohol, Ni(OAc)₂(H₂O)₄, α -Alkylation

英文缩写符号

符号	英文含义	中文含义
AcOH	Acetic acid	乙酸
A/Ala	Alanine	丙氨酸
Ar	Aryl	芳基
Bu	Butyl	丁基
Boc	Tert-Butyl Carbonoxyl	叔丁氧羰基
t-Bu	t-butyl	叔丁基
Bzl, Bn	Benzyl	苄基
Cat	Catalysis	催化剂
Cys	Cysteine	半胱氨酸
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide	二环己基羰酰亚胺
DMAP	4-(dimethylamino)-pyridine	4-(N, N-二甲氨基)吡啶
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry	电喷雾电离质谱
EtOAc	Ethyl acetate	乙酸乙酯
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl	9-芴甲基羰基
h	Hour	小时
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry	高分辨质谱
I/Ile	Isoleucine	异亮氨酸
L/Leu	Leucine	亮氨酸
M	Metal	金属
dppm	Bis(diphenylphosphino)methane	双(二苯基膦)甲烷
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
PCy3	Tricyclohexyl phosphine	三环己基膦
PPh3	Triphenyl phosphine	三苯基膦

目 录

中文摘要

ABSTRACT

符号缩写表

第一章 引 言	1
1.1 保护基化学的发展及前景	1
1.1.1 酚羟基的保护	4
1.1.2 烷基类保护法	4
1.1.3 硅烷基醚类保护法	4
1.1.4 酚羟基酯类保护法	6
1.2 巯基的保护	6
1.3 羧酸的保护与去保护	7
1.3.1 酸与醇的直接反应	7
1.4 过渡金属催化醇类的 α -烷基化的研究	9
1.4.1 绿色化学的概念及应用	9
第二章 镁/甲醇体系脱除羧基端的吡啶甲基	16
2.1 镁在有机合成中的应用	16
2.2 吡啶甲酯的制备方法	18
2.2.1 氨基酸吡啶甲酯的制备	18
2.2.2 氨基酸吡啶甲基的脱除	20
2.3 实验结果讨论	24

2.4 实验部分	28
2.4.1 试剂	28
2.4.2 仪器	28
2.4.3 原料的合成	28
2.4.4 实验光谱数据（质谱、旋光性、核磁数据）	30
2.5 本章小结	38
2.6 参考文献	39
第三章 镍催化 α -烷基化醇衍生物	41
3.1 序言	41
3.2 实验条件的优化	41
3.3 机理的研究	42
3.4 实验及数据部分	45
3.4.1 试剂	45
3.4.2 仪器	45
3.4.3 实验步骤	45
3.4.3 实验波谱数据	45
3.5 本章小结	48
第四章 总结	49
附录 I 论文图表索引	50
附录 II 部分化合物谱图	52
研究成果	86
致 谢	87

Contents

Abstract in Chinese

Abstract

Abbreviation

Chapter 1 Introduction.....1

1.1 Progress and Prospect of Protective Groups.....1

1.1.1 Protection of Hydroxyl Group in Phenol.....4

1.1.2 Alkylation in the Protective Application.....4

1.1.3 Silyl ether in the Protective Application.....4

1.1.4 Phenol ether in the Protective Application.....6

1.2 Protection of Thiols.....6

1.3 Protection and Deprotection of Carboxyl Groups in Amino acid7

1.3.1 Reaction of amino acid and alcohol.....7

1.4 Research of α -alkylation catalized by transition metal catalyst.....9

1.4.1 The principle and application of green chemistry.....9

Chapter 2 Removal of 4-Picolyl group by Mg/CH₃OH16

2.1 Magnesium in the Application of Organic Synthesis.....16

2.2 Synthesis of 4-Picolyl ethyl.....18

2.2.1 Synthesis of 4-Picolyl ethyl.....18

2.2.2 Removal of 4-Picolyl ethyl.....20

2.3 Results and Conclusion	24
2.4 Experiment	28
2.4.1 Reagent	28
2.4.2 Instrument	28
2.4.3 Synthesis of Starting Materials	28
2.4.4 Spectra data	30
2.5 Summarization	38
2.6 Reference	39
Chapter 3 α-Alkylation Catalized by Transition Metal Catalyst	41
3.1 Introduction	41
3.2 Optimization of Experiments	41
3.3 Research in Mechanism	42
3.4 Experiment and Spectra Data	45
3.4.1 Reagent	45
3.4.2 Instrument	45
3.4.3 Experiment	45
3.4.3 Spectra Data	45
3.5 Summarization	48
Chapter 4 Summarzation	49
Appendix I Index of Figure of Tables in This Dissertation	50
Appendix II Spectra of Compouds Publications	52

Publication	75
--------------------------	-----------

Acknowledgement	76
------------------------------	-----------

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 引言

1.1 保护基化学的发展及前景

官能团保护化学是一门既古老又年轻的学科，早在19纪，Hermann Emil Fischer(1902年诺贝尔化学奖获得者) 在研究糖和核苷的化学合成时就研究了羟基的保护。经过约一个世纪的缓慢发展，至20世纪60年代，合成多官能团化合物的需求的增加，比如核苷、核酸、多肽、多糖、糖蛋白、生物碱和糖脂化合物的合成，大大促进了官能团保护化学的发展^[1]。

在一个多官能团化合物上要选择性在某一个反应点上进行化学反应时，另外的官能团总是会被临时屏蔽起来，许多保护基团也就是为此目的而发展起来并仍在发展的。一个保护基团满足一系列要求，它必须有选择的反应后高产率的生成一个被保护的底物以适于参加接下来所要进行的反应。保护基团必须高产率的通过与易于得到的无害试剂反应被选择性移去，这些试剂也不会进攻再生产的官能团；保护基团应该几乎不会产生外加的官能团特性以防止发生其他反应，所有这些因素都是必须考虑的，也没有一个保护基团可以被称为是最好的。一个多官能团化合物的合成工作是需要大量应用保护基的，在构筑天然的和非天然的结构多样而又美妙的分子时有大量化学控制工作要做，多步保护和去保护的反应步骤也仍然是必需的。

化学家们所从事的合成分子的结构日趋复杂，他们也发展更令人满意的保护基团和更有效的进行保护和去保护的方法。通常来讲，一个含多官能团的化合物的合成由合成技术与合成策略两大部分组成。合成策略包括：手性中心选择性合成策略以及官能团保护策略等等。从官能团保护策略研究：一般官能团保护策略主要是选择使用合适的保护官能团，该官能团的保护遵循以下的基本原则：(1) 保护基容易得到、价格便宜。(2) 保护和脱保护条件温和，操作方便，不会引起副反应，且产物易于分离纯化。(3) 被保护的官能团具有一定的稳定性，在脱除保护之前的反应条件下能稳定的存在。(4) 核磁谱图简单，不产生新的手性中心。(5) 对需要的官能团有一定的选择性或专一性^[2]。

发展一种反应条件温和、操作方便、良好的选择性、专一性的方法是目前有机合成中最需要的，最近各种新型的官能团保护方法有了很大的发展，很多合成

但总的来说，辅助性脱除、电解法脱除、光解法这三种方法是脱保护领域比较有实用价值的方法。由辅助性脱除进行裂解的新保护基团的设计是富有挑战性的并且值得研究。该法一般是经过两步反应脱去保护基，例如一个稳定的邻硝基苯衍生物可还原为邻胺基化合物，再由取代予以除去^[5]。

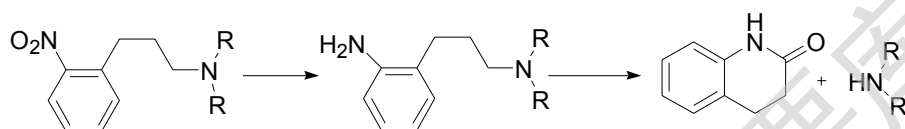


图 1.4 辅助性脱除保护基团

通过电解氧化还原除去一个保护基团在某些场合下是很有用的。其优点是可以避免使用化学氧化剂或还原剂（铬或铅盐，Pt 或 Pd/C）。随官能团不同，还原裂解在 $-1 \sim -3\text{V}(\text{vs.SCE})$ 之间能以高产率进行，氧化裂解则在 $1.5 \sim 2\text{V}(\text{vs.SCE})$ 之间也有很好的产率。有两个或更多的电化学性能上不稳定的保护基团的除去也是有选择性，只要半电 $E_{1/2}$ 位有明显的差别就可以。在电势差为 0.25V 有很好的选择性结果。由 Mairanovsky 所撰写的一篇综述讨论了电化学除去保护基的这个主题^[6]。

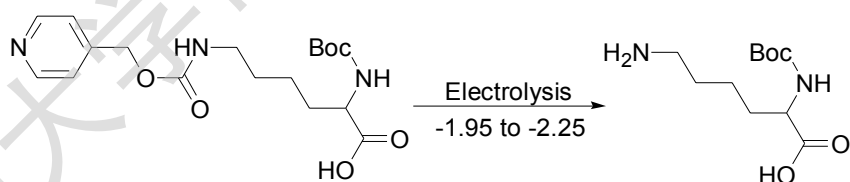


图 1.5 电解还原氮端得吡啶甲氧基羰基

高产率的光裂解反应可对保护了的化合物（邻硝基苄基、苯甲酰甲基^[7]、硝基苄^[8]、吡啶甲基^[9]、芳香酮类基团^[10-12]）在 $254\text{-}350\text{ nm}$ 处照射几个小时得以实现，近来研究甚至发现可以在可见光照射下脱去羧基端的吡啶甲基。该类型的保护基广泛用来保护醇、胺和羧基。

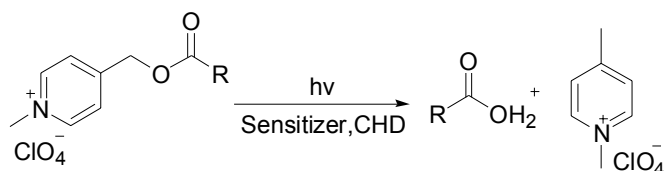


图 1.6 可见光脱除羧基端的吡啶甲基

另外，金属还原脱除保护基也是一种和电化学类似的方法，利用不同基团的氧化还原电位的不同使用不同还原性的金属，可顺利选择性地脱除特定的保护基，常见的金属还原脱除的保护基有：对硝基苄基^[13-14]、苯甲酰甲基^[15-16]、吡啶甲基^[17-20]、磺酰胺类的保护基^[21-22]等；该法具有操作简便、选择性好、产率高。

此外，中性的保护条件是传统保护方法一个很好的补充，给对酸或碱敏感的底物提供了很好的解决方案。例如：Nicolaou 等人在合成 thio strepton 的过程中，成功的运用 Me_3SnOH 在中性条件下脱除羧基端的甲酯。此种方法可以克服很多弊端，把底物的手性中心的影响降低到最小^[23]。

1.1.1 酚羟基的保护

酚羟基广泛地存在于水生或陆生的动植物体中，经证实大量的天然产物中都含有这个基团。在探索任何含酚的新合成方法中，必须用保护基防止酚羟基与氧化剂，亲电试剂或是一个亲核的酚氧离子与即使是弱的烷基化试剂，酰基化试剂之间发生的反应。许多醇的保护基可以用在酚保护中，醚是酚最常用的保护基，通常，它们比相应的醇易去保护。酯也是酚的重要保护基，酚酯比相应的醇酯易水解，简单的酯在弱碱（例如 NaHCO_3 水溶液，甲醇溶液 25°C ）中易水解，但空间位阻大的酯需要非常强的条件才能水解^[24]。

1.1.2 烷基类保护法

相比于醇类，由酚与卤代物、硫酸酯生成的简单正烷基醚，需在相当强的条件下去保护（ HBr 回流）。新研究的醚保护基可以在温和的条件下去保护（如通过亲核取代，苄基醚氢解或缩醛型醚在弱酸下水解），通常不影响分子中其它官能团。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库